

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik der
Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. H. W. Pia

**Tierexperimentelle Untersuchungen zur
Behandlung der Elektrolytverteilungsstörungen
beim kältetraumatischen Hirnödem mit
Mineralocorticoiden, Glucocorticoiden und
Aldosteron-Antagonisten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Rudolf Eggert
aus Mühlhausen

Gießen 1971

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik der
Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. H. W. Pia

**Tierexperimentelle Untersuchungen zur
Behandlung der Elektrolytverteilungsstörungen
beim kältetraumatischen Hirnödem mit
Mineralocorticoiden, Glucocorticoiden und
Aldosteron-Antagonisten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Rudolf Eggert
aus Mühlhausen

Gießen 1971

Dekan: Professor Dr. H.-G. Lasch
Referent: Professor Dr. H. W. Pia
Correferent: Professor Dr. L. Rôka



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
2. Methoden	10
3. Ergebnisse	16
3.1. Serumelektrolyte	16
3.1.1. nicht traumatisierte Tiere	16
3.1.2. traumatisierte Tiere	17
3.2. Urinmengen, Elektrolytkonzentrationen im Urin, ausgeschiedene Elektrolyt- mengen und Na/K-Quotienten im Urin	20
3.2.1. nicht traumatisierte Tiere	20
3.2.2. traumatisierte Tiere	22
3.3. Wassergehalt des Hirns, Elektrolytkon- zentrationen im Hirn und K/Na-Quotien- ten im Hirn	28
3.3.1. nicht traumatisierte Tiere	28
3.3.2. traumatisierte Tiere	29
3.4. Konzentrationsgradienten Hirn/Serum für K und Serum/Hirn für Na	36

	Seite
3.4.1. nicht traumatisierte Tiere	36
3.4.2. traumatisierte Tiere	36
4. Besprechung der Ergebnisse	39
5. Zusammenfassung	46
6. Literaturangaben	49
7. Lebenslauf	

1. Einleitung

Vorwiegend klinische Verlaufsbeobachtungen an Patienten mit Schädel-Hirntraumen und nach intracraniellen Eingriffen waren es, die der Diskussion um das traumatische Hirnödem neue Impulse gaben. So stellte man bei schweren und fast regelmäßig bei letalen Verläufen eine erhebliche Natrium- und Wasserretention und Kaliummehrausscheidung über die Niere fest (7, 36, 37).

Weiterhin sah man bei diesen Verläufen im Serum erhöhte Na-Konzentrationen und Normo- bis Hypokaliämien. Während diese Veränderungen bei letalen Verläufen bis zum Ende bestanden, normalisierten sich die Verhältnisse bei den anderen Patienten, beginnend am vierten postoperativen Tag bis zum achten bis zwölften Tag (7).

Diese Störungen der Elektrolytverteilung lassen an eine erhöhte Aldosteroninkretion denken. Mechanismen, die postoperativ bzw. posttraumatisch die Aldosteronproduktion stimulieren können, sind zur Genüge bekannt. Die im Stress erhöhte ACTH-Produktion führt so zu einer ver-

mehrten Bereitstellung von Aldosteron-Precursoren (17, 21). Die im Stress ebenfalls erhöhte Katecholaminkonzentration steigert über den Renin-Angiotensin-Mechanismus die Aldosteroninkretion (20, 34). Nicht unerheblich ist zudem die Tatsache, daß Na-Entzug und Volumenabnahme im extrazellulären Raum Stimuli der Aldosteroninkretion darstellen (17) .

Die oben beschriebenen Veränderungen des Ausscheidungsmusters bei Patienten mit schweren Schädel-Hirntraumen konnten experimentell erzeugt werden, indem Ratten einem gedeckten Schädel-Hirntrauma ausgesetzt wurden (13). Dabei fand man im Hirn einen erheblichen Anstieg des Na- und Wassergehaltes. Eine direkte Korrelation zwischen Na-Retention in der Niere und Na-Einlagerung im Hirn bestand nicht. Eine strukturelle Schrankenstörung im Hirn kam nicht in Frage, da die Konzentrationsgradienten zwischen Serum und Hirn für K und Na nur gering verändert waren. Die gleichen Veränderungen ließen sich bei isolierten Untersuchungen von grauer und weißer Substanz kältetrauma-

tisierter Hirne im Cortex nachweisen (26), der einen wesentlichen Extrazellulärraum nicht hat (10, 11). Auch von morphologischer Seite ist wiederholt nachgewiesen worden, daß das Ödem der grauen Substanz intrazellulär, in erster Linie in Astrozyten, lokalisiert ist, während es sich bei dem Ödem der weißen Substanz um eine extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung handelt (9, 10, 30, 35, 39). Mit verschiedenen Methoden ließ sich zeigen, daß das Ödem der weißen Substanz ein Serumultrafiltrat darstellt (3, 15, 16, 29, 30). Die Schwellung der Astrozyten der grauen Substanz, die sich durch Commotio und Kältetrauma unter Na-Aufnahme ins Hirn und K-Verlust produzieren ließ, konnte auch mittels Mechanismen, die Energie liefernde Prozesse inhibieren, ausgelöst werden (4, 5, 6, 14, 28). Ein vermehrter intrazellulärer Na-Gehalt der Astrozyten im ödematösen Hirn ließ sich auch histochemisch nachweisen (33). Da es sich bei dem traumatischen Hirnödem der grauen Substanz, wie oben dargestellt, nicht um eine strukturelle, sondern um eine funktionelle Schrankenstörung handelt, und die gleichen Verteilungsstörungen der Elektrolyte im Hirn

sowohl durch verschiedene Arten der Traumatisierung als auch durch Mangel an energiereichen Verbindungen ausgelöst werden konnten, war durchaus anzunehmen, daß ein wesentlicher Faktor der Pathogenese des traumatischen Hirnödems in der Störung des energieabhängigen, aktiven Kationentransports liegt (1, 2, 12, 28, 30).

Da man einmal die Zeichen des sekundären Hyperaldosteronismus bei Patienten mit schweren Schädel-Hirntraumen kannte und um extrarenale Wirkungen von Aldosteron auf den Kationentransport, z. B. an Darmepithelien (24), an Leberzellen (31) und an Erythrozyten wußte (19), lag es nahe, die Therapie des Hirnödems mit aldosteronantagonistischen Substanzen zu versuchen. Als eine solche Substanz bot sich Spiro-nolacton an, das gezielt die periphere Wirkung von Aldosteron blockt ; es ist allgewein grenzflächenaktiv und wirkt einer Störung der intra/extrazellulären Ionenverteilung entgegen (8, 18, 19). Klinisch und experimentell fanden sich unter Aldosteron-Antagonisten Besserungen

des posttraumatischen Verlaufs und im Hirn nahezu normale Wassergehalte und Elektrolytkonzentrationen (1, 37, 38). Die Deutung dieser Ergebnisse wurde dadurch kompliziert, daß man auch bei der Behandlung der traumatisierten Tiere mit Aldosteron eine Abnahme von Wassergehalt und Na-Konzentration im Hirn fand, also das gleiche Ergebnis wie mit Aldosteron-Antagonist erzielt wurde (1, 2). Deshalb nahm man an, daß der sekundäre Hyperaldosteronismus nach Schädel-Hirntraumen einen physiologischen Schutzmechanismus gegen das Ödem darstelle und die Wirkung des Antagonisten in einer Stimulation der Aldosteroninkretion bestünde (1, 2, 29).

Klinische und experimentelle Versuche, das Hirn-Ödem durch Glucocorticoide zu beeinflussen, ließen unter Cortison leichtere postoperative Verläufe erkennen (27) und zeigten, vorwiegend an morphologischen Parametern gemessen, deutlich geringer ausgeprägte Ödeme unter Cortison und Dexamethason (22, 23, 24, 25).

Angesichts der oben geschilderten Zusammenhänge zwischen traumatischem Hirnödem mit den pathogenetischen Teilfaktoren funktionelle Schrankenstörung und posttraumatischer, bzw. postoperativer sekundärer Hyperaldosteronismus und den klinischen und experimentellen Therapieerfolgen mit Aldosteron-Antagonist einerseits und Glucocorticoiden andererseits erhebt sich die klinisch relevante Frage, ob trotz der oben angeführten Überlegungen zu dem Wirkungsmechanismus der Aldosteron-Antagonisten eine kombinierte Behandlung mit Spironolacton und Glucocorticoid sich den therapeutischen Effekt beider Substanzen zunutze machen könnte. Auf der theoretischen Seite wären von einer systematischen experimentellen Untersuchung dieser Frage weitere Aufschlüsse über die Wirkung der NNR-Steroide auf die Elektrolytverteilung im Hirn zu erwarten.

2. Methoden

Es wurden ausschließlich männliche SPF Sprague-Dawley-Ratten im Gewicht von 200 bis 250 Gramm verwendet. Vor dem Versuch erhielten die Tiere

unbeschränkt Wasser und spezielles Rattenfutter. Frisch gelieferte Ratten wurden erst nach einer Wartezeit von vier bis sechs Tagen in den Versuch genommen. Während des Versuchs hausten die Tiere einzeln in Stoffwechselkäfigen, die ein selektives Sammeln des Urins ermöglichten. Die Tiere wurden während der 24-stündigen Versuchsperiode - anders als bei anderen Untersuchungen (1) - nicht mit Flüssigkeit belastet, konnten aber nach Belieben aus Vorratsgefäßen Leitungswasser trinken. Feste Nahrung bekamen sie während dieser Zeit nicht.

Folgende Serien wurden untersucht :

Kontrolle (Normaltiere)

Trauma

Kontrolle +
Aldosteron

Trauma +
Aldosteron

Kontrolle +
Antagonist

Trauma +
Antagonist

Kontrolle +
Dexamethason

Trauma +
Dexamethason

Kontrolle +
Antagonist +
Dexamethason

Trauma +
Antagonist +
Dexamethason

Jede Serie bestand aus mindestens 12 bis höchstens 25 Tieren.

Um mit einfachen Mitteln ein sicher reproduzierbares Ödem herzustellen, wurden die Tiere nach KLATZO (15) modifiziert kältetraumatisiert. Diese Methode führt zu einem Ödem der grauen und weißen Substanz (13, 38), ein Umstand, der für die Frage der therapeutischen Wirksamkeit der untersuchten Substanzen unerheblich, wenn nicht sogar erwünscht ist. Hinderlich ist er allerdings im Zusammenhang mit der Beurteilung der Wirkung der Substanzen auf Membrantransportstörungen im Hirn, die sich vornehmlich im Cortex abspielen. Wie versucht wird, dieser Tatsache Rechnung zu tragen, wird unten dargestellt.

Das Ödem wurde durch ein im Ätherrausch gesetztes Kältetrauma hervorgerufen. Auf die mittels Scherenschlag freigelegte Kalotte wurde auf der linken Seite über dem parieto-occipitalen Übergang der linken Hemisphäre 30 sec. lang ein runder Metallstempel von 4 mm Durchmesser aufgesetzt, der zuvor in flüssigem Stickstoff gekühlt worden war. Die nicht traumatisierten Tiere erhielten nur einen Ätherrausch .

Folgende Medikamente wurden gegeben : Die Serien mit Aldosteron erhielten dreimal in 24 Stunden in regelmäßigen Abständen, beginnend mit dem Trauma bzw. dem Versuchsbeginn, 0.1 mg Aldocorten^R intramuskulär.

Bei Tieren unter Antagonistenmedikation wurde in gleicher Weise dreimal 10 mg Aldactone^R pro Injektion intraperitoneal appliziert. Die Dexamethason-tiere erhielten dreimal 0.05 mg Fortecortin^R subcutan. Bei den mit Antagonist und Dexamethason behandelten Serien wurden beide Medikamente gleichzeitig gegeben.

Nach Ablauf der Versuchsperiode wurden die Tiere mittels eines Scherenschlages durch beide Carotiden und Trachea im Ätherrausch getötet. Das abtropfende Blut wurde zur Bestimmung der Serumelektrolyte in Zentrifugengläsern aufgefangen. Sofort anschließend wurde nach Freilegung der Kalotte der Schädel mit einer Schere eröffnet und unter Entfernung der Schädeldecke das Hirn freigelegt. Es wurde präpariert und unmittelbar caudal der Medulla oblongata vom Rückenmark abgesetzt. Auf diese Weise vom Schädel getrennt, konnte man das Hirn auf ein Uhrglasschälchen fallen lassen und dort in seine bei-

den Hälften teilen. Die Hälften wurden getrennt in 50-ml-Weithalsmeßkölbchen untergebracht, die zuvor getrocknet und gewogen worden waren. Die Kölbchen wurden sofort mit einem Schliffstopfen verschlossen. Dieser Vorgang dauerte vom Töten der Tiere bis zum Verschließen der Kölbchen etwa 45 sec.

Die K- und Na-Konzentrationen in Urin und Serum wurden in üblicher Weise flammenphotometrisch, die Cl-Konzentrationen durch Titration bestimmt.

Zur Bestimmung des Feuchtgewichtes wurden die Kölbchen mit den frischen Hirnen sofort gewogen. Danach wurden sie bis zu Gewichtskonstanz 48 Std. bei 105 ° C getrocknet und wiederum zur Bestimmung des Trockengewichts gewogen. Aus dem durch das Trocknen verlorenen Gewicht und dem Feuchtgewicht läßt sich der prozentuale Wassergehalt errechnen.

Die getrockneten Hirne wurden mit je 4 ml etwa 70%-iger Perchlorsäure auf Kjeldahlkochern unter langsamem, stufenweisem Anheizen verascht. Die Asche wurde unter Auffüllen der Kölbchen bis zur Eichmarke mit Aqua bidest. gelöst, die K- und Na-Konzentration in der Lösung flammenphotometrisch

bestimmt und auf mval/kg Trocken- bzw. Feuchtgewicht umgerechnet. Da bei der Untersuchung in erster Linie die mit Elektrolytverteilungsstörungen einhergehenden Flüssigkeitsansammlungen im Hirn interessierten und in die auf das Feuchtgewicht bezogenen Konzentrationen der jeweilig unterschiedliche, möglicherweise auch durch andere osmotisch wirksame Substanzen beeinflusste Wassergehalt mit eingeht, wurden zur Beurteilung hauptsächlich die auf das Trockengewicht bezogenen Konzentrationen verwendet.

Folgende weitere Größen wurden rechnerisch ermittelt: Der Na/K-Quotient im Urin als Ausdruck der mineralocorticoiden Aktivität an der Niere; der K/Na-Quotient im Hirn als Ausdruck des ionalen Gleichgewichts im Hirn. Da bei der gewählten Versuchsanordnung eine Unterscheidung zwischen extrazellulären und intrazellulären Änderungen der Elektrolytkonzentrationen im Hirn nicht unmittelbar möglich ist, wurden die Konzentrationsgradienten zwischen Hirn und Serum für K und, aus rechnerischen Gründen umgekehrt, zwischen Serum und Hirn für Na errechnet, so daß z.B. ein Abfall des Na-Gradienten bei unverändertem Na-Serumspiegel und gestiegener Na-Konzentration im

Hirn bedeutet, daß die intrazelluläre Na-Konzentration gestiegen sein muß, wenn man annimmt, daß Serumkonzentration und extrazelluläre Konzentration identisch sind.

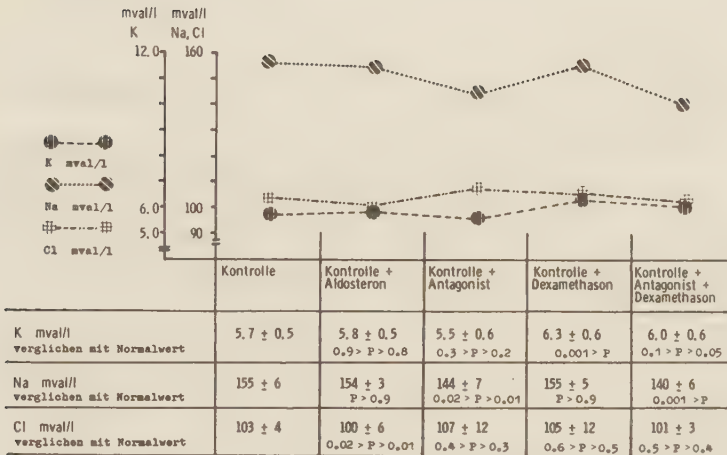
Sämtliche Werte wurden nach Errechnung der Mittelwerte und Standardabweichung zur Prüfung auf bedeutsame Unterschiede dem t-Test nach STUDENT unterworfen. Bei P-Werten über 0.05 galt eine Signifikanz als nicht mehr nachgewiesen.

3. Ergebnisse

3.1. Serumelektrolyte

3.1.1. nicht traumatisierte Tiere (s. Tab. 1)

Die Gabe von Aldosteron (Ald.) führt, abgesehen von einer geringen Senkung der Cl-Konzentration, nicht zu einer wesentlichen Änderung der Elektrolytkonzentrationen im Serum. Dagegen bewirkt der Aldosteron-Antagonist (Ald.-Ant.) eine deutliche Senkung der Na-Konzentration, während K- und Cl-Spiegel in der Norm bleiben. Unter Dexamethason (Dm.) steigt die K-Konzentration deutlich an. In diesem Fall bleiben Na und Cl in der Norm.

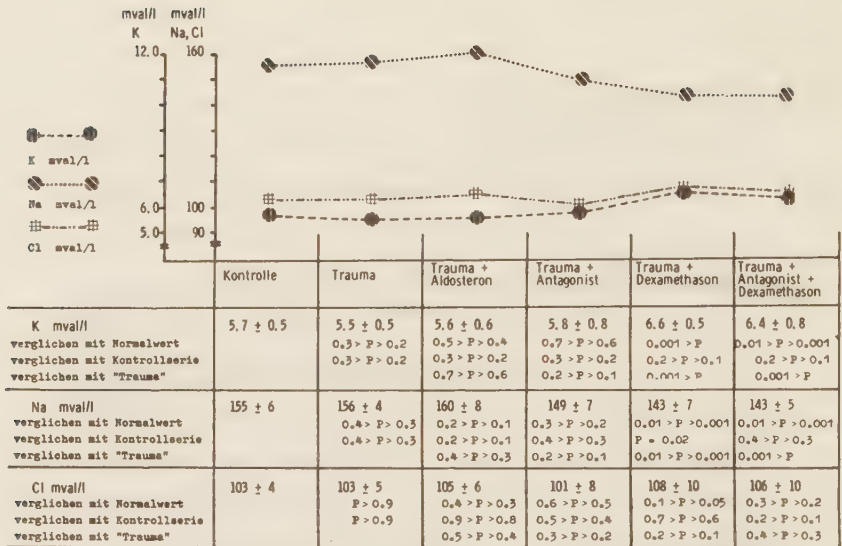


Tab. 1 : Elektrolytkonzentrationen im Serum nicht traumatisierter Tiere.

Die kombinierte Anwendung von Ald.-Ant. + Dm. führt zu einem erheblich gesunkenen Na- und einem leicht gestiegenen K-Spiegel. Die Cl-Konzentration wird nicht beeinflusst.

3.1.2. traumatisierte Tiere (s. Tab. 2)

Bei unbehandelten Tieren führt das Trauma nicht zu wesentlichen Abweichungen der Serumelektrolyte von der Norm. Dagegen steigt unter Ald. die Na-Konzen-



Tab. 2: Elektrolytkonzentrationen im Serum traumatisierter Tiere.

tration in den oberen Normbereich, während K- und Cl-Spiegel unverändert bleiben. Der Ald.-Ant. bewirkt bei normalem K- und Cl-Spiegel ein Absinken der Na-Konzentration in den unteren Normbereich. Gegenüber dem entsprechenden Wert der Kontrollserie ist die Na-Konzentration jedoch leicht erhöht. Unter Dm.än-dert sich bei traumatisierten Tieren ebenfalls in erster Linie der Na-Spiegel des Serums. Die Na-Konzentration ist, verglichen mit der Kontrollserie wie mit der Serie "Trauma", eindeutig gesunken. Die

K-Konzentration steigt noch über den entsprechen - den Wert der Kontrollserie und damit weit über den Normalwert und den entsprechenden Wert der Serie "Trauma". Der Cl-Spiegel bleibt auch hier im Normbereich. Die Behandlung mit Ald.-Ant. + Dm. führt zu einem eindeutigen Abfall der Na-Konzentration und Anstieg der K-Konzentration gegenüber Normalwerten und der Serie "Trauma". Verglichen mit der gleichartig behandelten, aber nicht traumatisierten Kontrollserie ergeben sich wesentliche Unterschiede nicht. Die Cl-Konzentration liegt im Normbereich.

Die geringste Beeinflussung durch die Therapie erfährt die Cl-Konzentration, die lediglich bei nicht traumatisierten Tieren unter Ald. gering gesunken ist. Deutliche Veränderungen zeigt der Na-Spiegel, der bei traumatisierten Tieren unter Ald. erhöht, unter Ald.-Ant., sowohl bei nicht traumatisierten wie auch bei traumatisierten Tieren, wesentlich gesenkt wird. Die gleiche Veränderung, zumindest bei traumatisierten Tieren, findet sich unter Dm. und, auch bei nicht traumatisierten Tieren, nach kombinierter Gabe von Ald.-Ant. + Dm. Unter Dm., bei einfacher wie auch bei mit Ald.-Ant. kombinierter

Applikation, steigt der K-Spiegel des Serums erheblich an. Dieser Effekt ist bei nicht traumatisierten wie traumatisierten Tieren gleichermaßen nachweisbar. Eindeutige, durch das Trauma bedingte Abweichungen der Elektrolytkonzentrationen im Serum lassen sich nicht nachweisen.

3.2. Urinmengen, Elektrolytkonzentrationen im
Urin, ausgeschiedene Elektrolytmengen und
Na/K-Quotienten im Urin

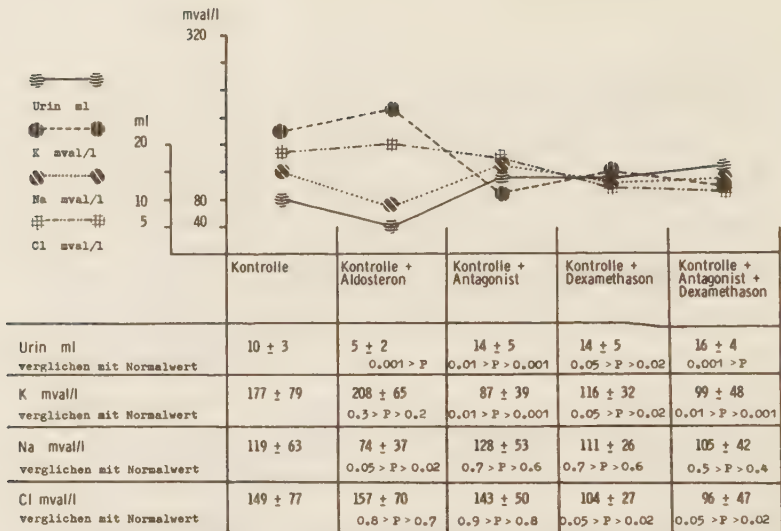
3.2.1. nicht traumatisierte Tiere (s. Tab. 3 und 4)

Erhebliche Abweichungen der Gesamtausscheidung von dem Normalverhalten finden sich unter Ald. Die Urinmenge ist auf die Hälfte gesunken. Deutlich unter dem Normalwert liegt auch die Na-Konzentration, während die K-Konzentration weniger eindeutig gestiegen ist. Nichtsdestoweniger resultiert daraus eine erhebliche Senkung des Na/K-Quotienten. Die Cl-Konzentration unterscheidet sich nicht von dem entsprechenden Normalwert. Bei der beträchtlichen Volumenretention sind auch die Gesamtausscheidungen der Ionen erheblich gesunken, die Na-Menge um $2/3$, die K-Menge um $1/3$.

Unter Ald.-Ant. steigt die Urinmenge fast um die Hälfte der Norm. Bei nahezu unveränderten Na- und Cl-Konzentrationen sinkt die K-Konzentration auf die Hälfte des Normalwertes. Daraus ergibt sich ein erheblicher Anstieg des Na/K-Quotienten. Da die Urinmenge erheblich zugenommen hat, liegt auch die Gesamtausscheidung von Na und Cl deutlich über der Norm, obwohl die Konzentration dieser Ionen im wesentlichen unverändert geblieben ist. Die K-Menge im Urin liegt im unteren Normalbereich.

In gleichem Maße wie unter Ald.-Ant. steigt die Volumenausscheidung nach Anwendung von Dm. Die K- und die Cl-Konzentrationen sind deutlich gesunken. Die Na-Konzentration bleibt unverändert. Der Na/K-Quotient unter - scheidet sich nicht von der Norm. Bezüglich der Gesamtausscheidungen weist lediglich die Na-Menge einen eindeutigen Anstieg auf, K- und Cl-Menge liegen im oberen Normbereich.

Die kombinierte Anwendung von Ald.-Ant. + Dm. läßt die Volumenausscheidung noch weiter steigen. Dabei sinken K- und Cl-Konzentrationen deutlich ab, während die Na-Konzentration in der Norm bleibt. Der Na/K-Quotient liegt im oberen Normbereich. Die K- und Cl-Mengen im

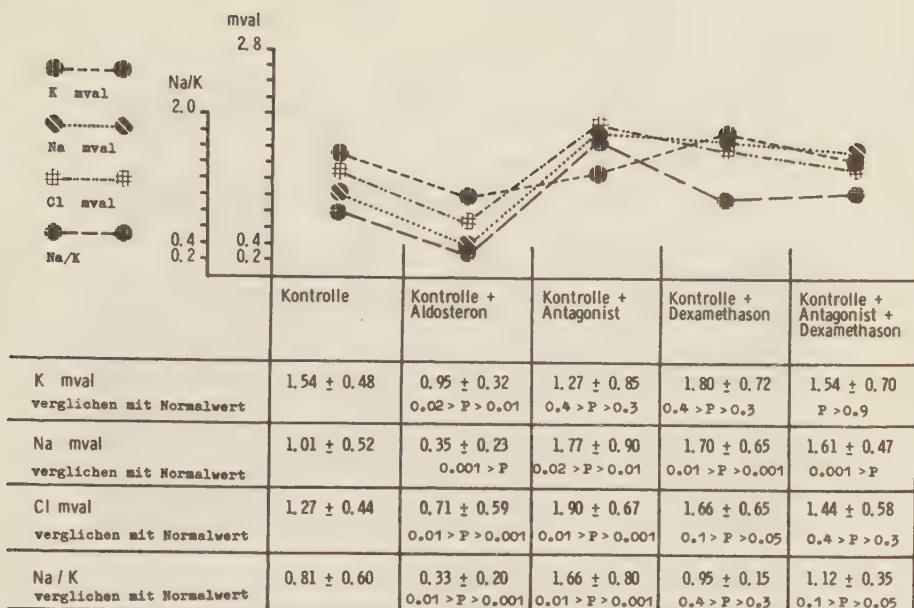


Tab. 3 : Urinmengen und Elektrolytkonzentrationen im Urin nicht traumatisierter Tiere

Urin unterscheiden sich nicht wesentlich von den Normalwerten. Die Na-Gesamtausscheidung läßt jedoch einen deutlichen Anstieg erkennen.

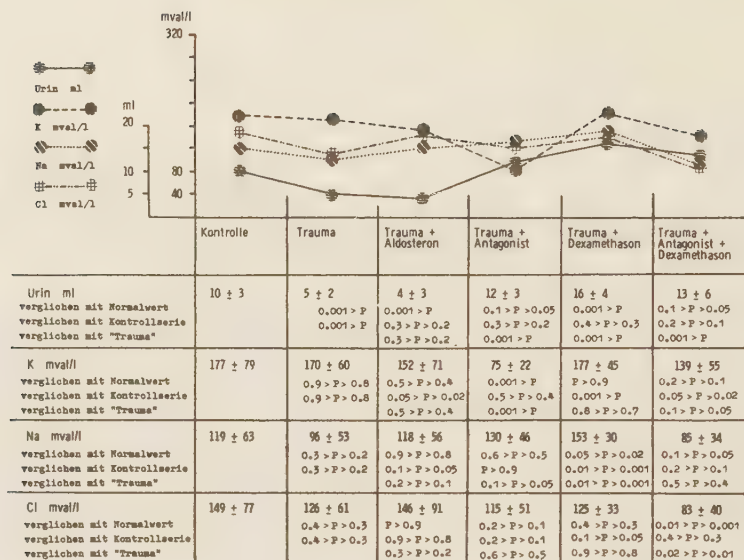
3.2.2. traumatisierte Tiere (s. Tab. 5 und 6)

Nicht behandelte traumatisierte Tiere scheiden um die Hälfte weniger Urin aus als Normaltiere. Während eindeutige Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen und damit auch des Na/K-Quotienten nicht nachweisbar



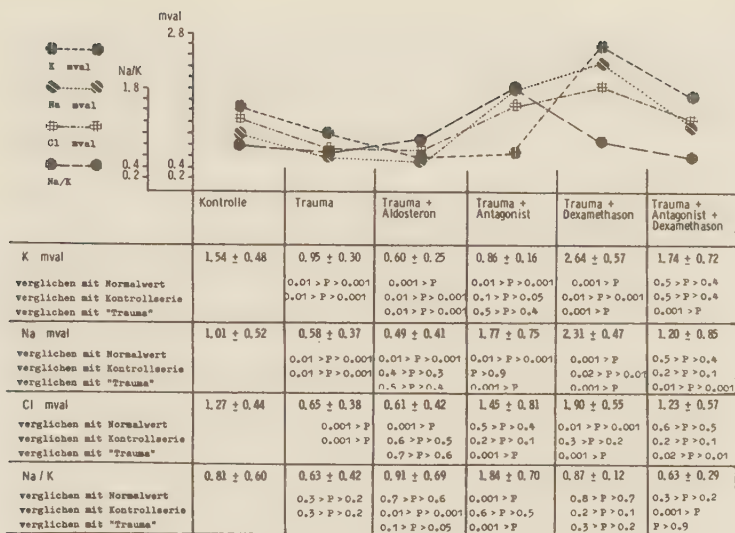
Tab. 4 : Elektrolytmengen und Na/K-Quotient im Urin
nicht traumatisierter Tiere

sind, fällt eine erhebliche Reduktion der Gesamtausscheidung der Ionen auf. Sowohl Na- wie auch Cl-Mengen sind um die Hälfte zurückgegangen. Die K-Gesamtausscheidung hat sich jedoch nur um 1/3 reduziert. - Auch unter Ald. retinieren traumatisierte Tiere Flüssigkeit. Die Konzentrationen der Ionen unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich von der Norm. Abweichungen ergeben sich lediglich von der entsprechenden nicht traumatisierten, aber auch mit Ald. behandelten Kontrollserie



Tab. 5 : Urinmenge und Elektrolytkonzentrationen im
Urin traumatisierter Tiere

insofern, als die K-Konzentration sichtbar gesunken und infolgedessen der Na/K-Quotient eindeutig gestiegen ist. Die K-Gesamtausscheidung liegt deutlich unter dem entsprechenden Wert der nicht behandelten traumatisierten Tiere, der Normal- und auch der Kontrollserie. Wie bei nicht behandelten traumatisierten Tieren werden Na und Cl erheblich retiniert. - Unter Ald.-Ant. steigt die Urinmenge trotz Trauma in den oberen Normbereich, während die K-Konzentration stark zurückgeht. Na- und Cl-Konzentration unterscheiden



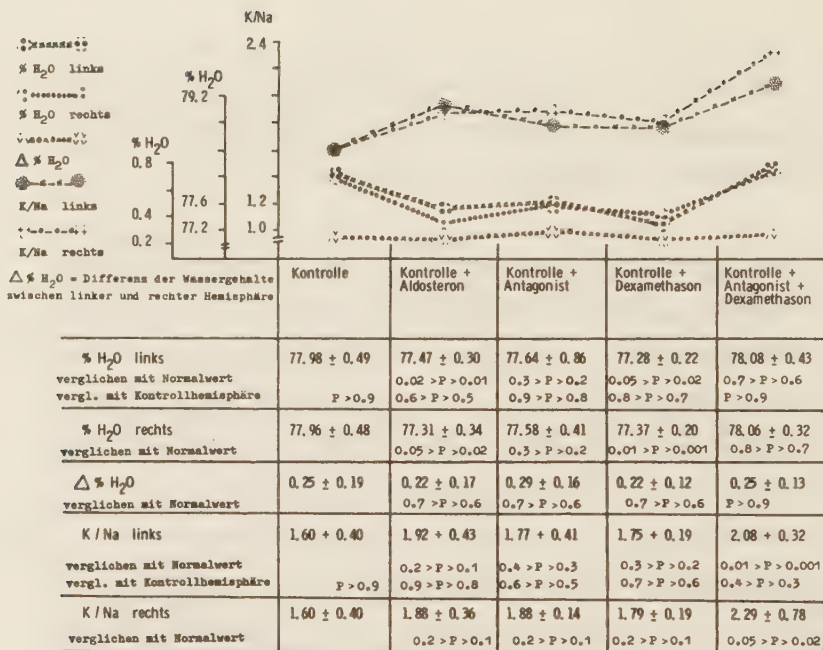
Tab. 6 : Elektrolytmengen und Na/K-Quotienten im Urin
traumatisierter Tiere

sich nur unwesentlich von den entsprechenden Normalwerten. Der Na/K-Quotient ist angestiegen und liegt weit über dem der nicht behandelten traumatisierten Tiere. Auch die Gesamtausscheidung von Na und Cl ist gegenüber unbehandelten traumatisierten Tieren eindeutig angehoben, während K retiniert wird. - Dm. steigert die Urinmenge noch weiter. Die K-Konzentration unterscheidet sich nicht von der Norm, liegt damit aber sicher höher als bei gleichartig behandelten, nicht

traumatisierten Tieren. Die Na-Konzentration erreicht Werte, die erheblich über denen der nicht behandelten traumatisierten Tiere, dem Normalwert, aber auch über denen der gleichartig behandelten, jedoch nicht traumatisierten Tiere liegt. Da der Na/K-Quotient unverändert ist, liegen die Na- und die K-Konzentration in gleichem Verhältnis wie bei Normaltieren vor. Die Cl-Konzentration bleibt im Normbereich. Da Urinmenge, K- und Na-Konzentration unter Dm. angestiegen sind, liegt die Gesamtausscheidung der Ionen weit über der Norm. Sie übersteigt auch die Gesamtausscheidung der nicht behandelten traumatisierten Tiere und der Kontrolltiere, die nicht traumatisiert, aber ebenfalls mit Dm. behandelt wurden. - Die Behandlung traumatisierter Tiere mit Ald.-Ant. + Dm. steigert das ausgeschiedene Volumen auf übernormale Werte. K- und Na-Konzentration liegen im Normbereich, jedoch ist die K-Konzentration gegenüber nicht traumatisierten Tieren unter der gleichen Behandlung sicher gestiegen, so daß der Na/K-Quotient deutlich niedriger als bei dieser Kontrollserie liegt. Die Cl-Konzentration weicht vom Normalwert erheblich nach unten ab. Die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Ionen unterscheidet sich nicht wesentlich von den

Normalwerten, sie ist also unter der Behandlung mit Ald.-Ant. + Dm. gegenüber nicht behandelten traumatisierten Tieren erheblich gestiegen.

Die verwendeten Substanzen und auch das Trauma führen zu erheblichen Veränderungen der ausgeschiedenen Flüssigkeits- und Ionenmengen sowie der Elektrolytkonzentrationen im Urin. Bei Trauma und unter Ald. findet sich eine auffallende Volumen- und Na-Retention. Das Verhältnis der Na- zur K-Konzentration im Urin verschiebt sich bei diesen Tieren, abgesehen von mit Ald. behandelten traumatisierten Tieren, zugunsten des Kaliums. Ald.-Ant. + Dm. und die Kombination beider Substanzen fördern die Diurese. Auch die Gesamtausscheidung der Ionen steigt, bei nicht traumatisierten Tieren in erster Linie die des Na. Unter Ald.-Ant. fällt besonders auf, daß K auch bei traumatisierten Tieren retiniert wird. Daraus resultiert ein erheblicher Anstieg des Na/K-Quotienten. Die Gesamtausscheidung bei traumatisierten Tieren, die kombiniert mit Ald.-Ant. + Dm. behandelt wurden, unterscheidet sich nur unwesentlich von der der Normaltiere. Lediglich die Cl-Konzentration ist deutlich gesunken.



Tab. 7 : Prozentualer Wassergehalt, Differenz der Wassergehalte, K/Na-Quotienten bei nicht traumatisierten Tieren.

3.3. Wassergehalt des Hirn, Elektrolytkonzentrationen im Hirn und K/Na-Quotienten im Hirn

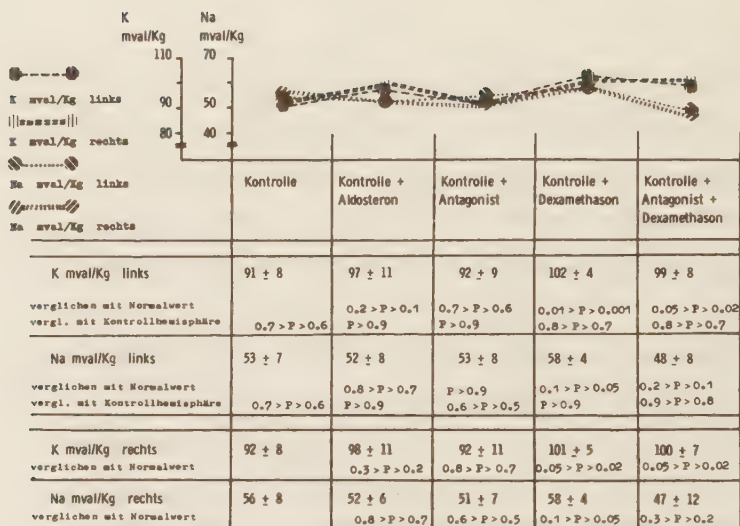
3.3.1. nicht traumatisierte Tiere (s. Tab. 7, 8 und 9)

Unter Ald. sinkt der prozentuale Wassergehalt des Hirns deutlich ab. Entsprechend liegt die Na-Konzentration im unteren Normbereich. Da die K-Konzentration nur unwe -

sentlich verändert ist, erreicht der K/Na-Quotient den oberen Normbereich. - Die Behandlung nicht traumatisierter Tiere mit Ald.-Ant. führt bezüglich des Wassergehalts und der Elektrolytkonzentrationen im Hirn nicht zu Abweichungen von der Norm. - Dagegen senkt Dw. den Wassergehalt ganz erheblich, während es die K-Konzentration deutlich ansteigen läßt. Da die Na-Konzentration nur gering gestiegen ist, resultiert nur eine unbedeutende Anhebung des K/Na-Quotienten. - Unter der kombinierten Behandlung mit Ald.-Ant. + Dw. liegt der Wassergehalt im Normbereich und die Na-Konzentration an der unteren Grenze der Norm. Immerhin ist noch ein deutlicher Anstieg der K-Konzentration nachweisbar, so daß der K/Na-Quotient eindeutig über Normalwerte angestiegen ist.

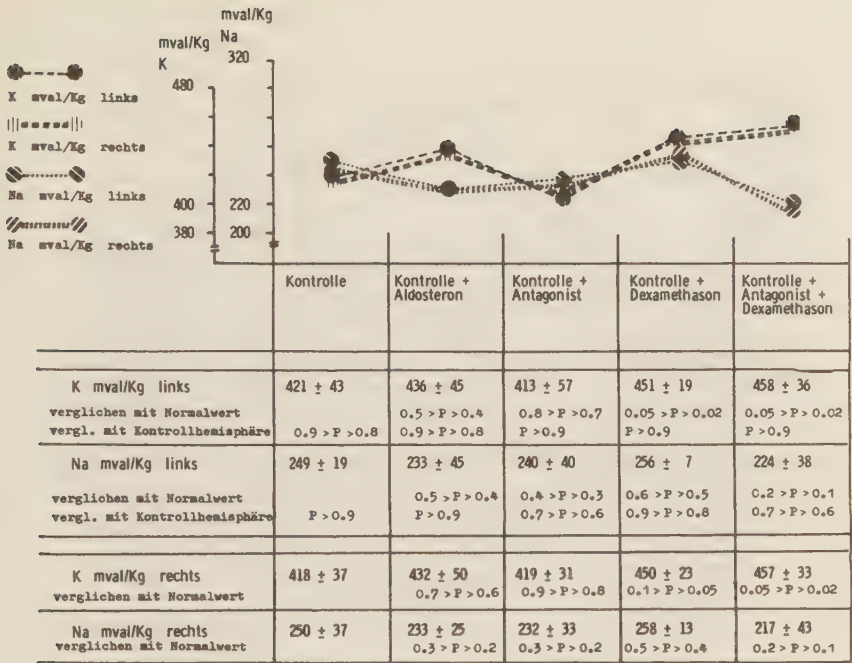
3.3.2. traumatisierte Tiere (s. Tab. 10, 11 und 12)

Makroskopisch sichtbar führt das Kältetrauma zu einer im Durchmesser etwa 3 mm großen, glasigen Vorwölbung, die vom übrigen Hirn durch einen 1 bis 2 mm breiten helleren Ring getrennt ist. An den Meßdaten fällt in erster Linie der erhebliche Anstieg des Was-



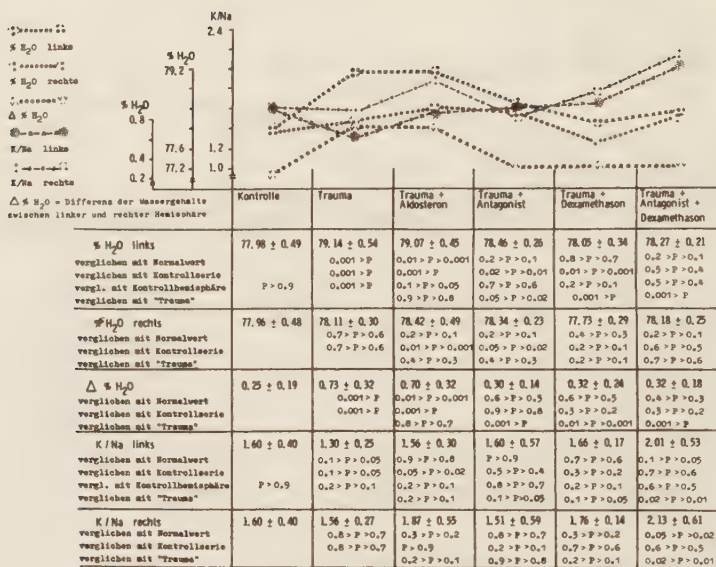
Tab. 8 : Elektrolytkonzentrationen im Hirn nicht traumatisierter Tiere bezogen auf das Feuchtgewicht .

sergehaltes und der Na-Konzentration in der traumatisierten Hemisphäre auf. Daneben ist die K-Konzentration etwas gesunken, so daß der K/Na-Quotient im unteren Normbereich liegt. - Auch bei der Behandlung traumatisierter Tiere mit Ald. steigen der Wassergehalt und die Na-Konzentration an. Da die K-Konzentration gegenüber der Norm jedoch nicht verändert ist, wird die Senkung des K/Na-Quotienten nicht so deutlich wie bei unbehandelten Tieren. Verglichen mit den nicht traumatisierten Tieren,



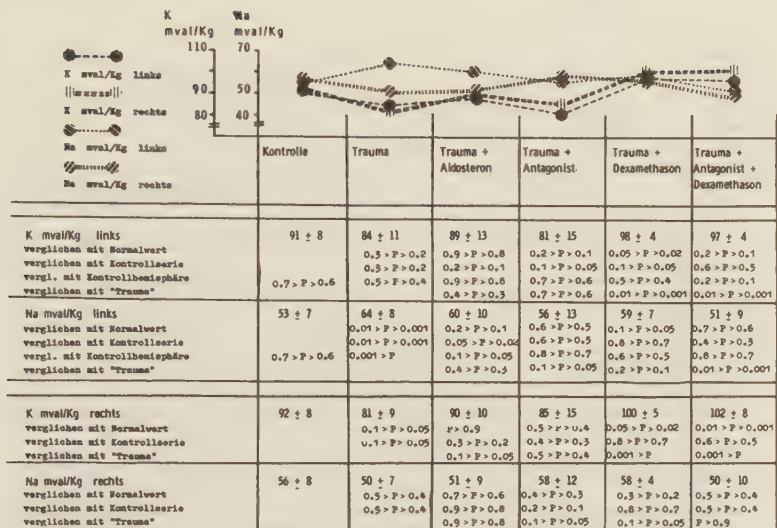
Tab. 9 : Elektrolytkonzentrationen im Hirn nicht traumatisierter Tiere bezogen auf das Trockengewicht.

die mit Ald. behandelt wurden, ist der Quotient jedoch sicher gesunken. - Traumatisierte Tiere, die mit Ald.-Ant. behandelt wurden, lassen bezüglich der Meßdaten im Hirn gegenüber Normalwerten eindeutige Unterschiede nicht erkennen. Gegenüber der nicht traumatisierten aber gleichartig behandelten Kontrollserie ist der Wassergehalt in beiden Hemisphären jedoch gleichermaßen



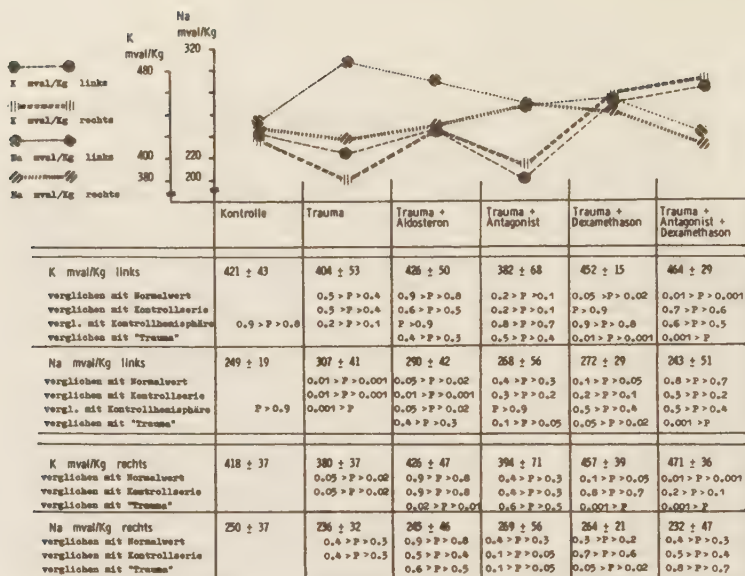
Tab. 10 : Prozentualer Wassergehalt, Differenz der Wassergehalte und K/Na-Quotient im Hirn traumatisierter Tiere .

deutlich gestiegen. Der K/Na-Quotient liegt in beiden Hemisphären innerhalb der Norm. - Auch unter Dm. bleiben Wasser- und Na-Gehalt trotz Trauma im Normbereich. Der Wassergehalt liegt aber auch hier in beiden Hemisphären deutlich über dem der Kontrollserie. Die K-Konzentration ist wie bei der nicht traumatisierten Kontrollserie gegenüber dem Ausgangswert deutlich erhöht, während der K/Na-Quotient nicht wesentlich davon



Tab. 11 : Elektrolytkonzentrationen im Hirn traumatisierter Tiere bezogen auf das Feuchtgewicht.

abweicht. - Bei traumatisierten Tieren, die mit der Kombination Ald.-Ant. + Dm. behandelt wurden, lassen sich, abgesehen von einer noch deutlich erhöhten K-Konzentration, Abweichungen von der Norm nicht mehr feststellen. Wasser- und Na-Gehalt der traumatisierten Hemisphäre sind, verglichen mit nicht behandelten traumatisierten Tieren, dementsprechend deutlich gesunken. Der K/Na-Quotient liegt infolge der hohen K-Konzentration im oberen Normbereich.



Tab. 12 : Elektrolytkonzentrationen im Hirn traumatisierter Tiere bezogen auf das Trockengewicht.

Die wesentlichen durch das Kältetrauma im Hirn verursachten Veränderungen sind die Zunahme des Wassergehaltes und der Anstieg der Na-Konzentration in der traumatisierten Hemisphäre. Die Änderung des Verhältnisses der Ionenkonzentrationen zu einander läßt sich auch an der wenn auch geringen Senkung des K/Na-Quotienten ablesen. Diese Veränderungen finden sich auch, wenn die traumatisierten Tiere mit Ald. behandelt wurden. Demgegenüber fällt auf, daß bei nicht traumatisierten Tieren unter Ald. der Wassergehalt deutlich sinkt. Während

bei nicht traumatisierten Tieren der Ald.-Ant. wesentliche Veränderungen nicht verursacht, senkt er bei traumatisierten Tieren Wassergehalt und Na-Konzentration. Wie Ald. vermindert auch Dm. den Wassergehalt des Hirns nicht traumatisierter Tiere. Allerdings ist dieser Effekt im Gegensatz zu Ald. auch bei traumatisierten Tieren deutlich nachweisbar. Daneben fällt unter Dm. ein erheblicher Anstieg der K-Konzentration sowohl bei traumatisierten wie auch bei nicht traumatisierten Tieren auf. Dieser Anstieg der K-Konzentration ist auch unter Ald.-Ant. + Dm. nachweisbar. Da bei diesen Tieren jedoch die Na-Konzentration, wenn auch noch innerhalb des Normbereichs, gering gesunken ist, resultiert ein deutlicher Anstieg des Quotienten. Abgesehen von der Zunahme des K-Gehalts unterscheidet sich das Hirn traumatisierter Tiere, die mit Ald.-Ant. + Dm. behandelt wurden, nicht von dem der Normaltiere. Beim Vergleich zwischen auf Trocken- und Feuchtgewicht bezogenen Elektrolytkonzentrationen fällt auf, daß die Änderungen der auf das Feuchtgewicht bezogenen Elektrolytkonzentrationen geringer ausgeprägt sind, als wenn man die Konzentrationen pro kg Trockengewicht angibt.

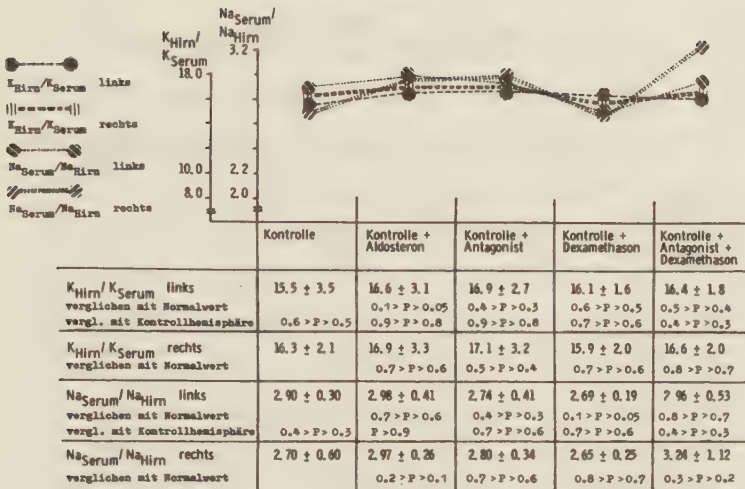
3.4. Konzentrationsgradienten Hirn/Serum für K
 und Serum/Hirn für Na

3.4.1. nicht traumatisierte Tiere (s. Tab. 13)

Eindeutige Veränderungen der Konzentrationsgradienten durch Ald., Ald.-Ant., Dm. oder die kombinierte Anwendung von Ald.-Ant. + Dm. lassen sich bei nicht traumatisierten Tieren nicht nachweisen.

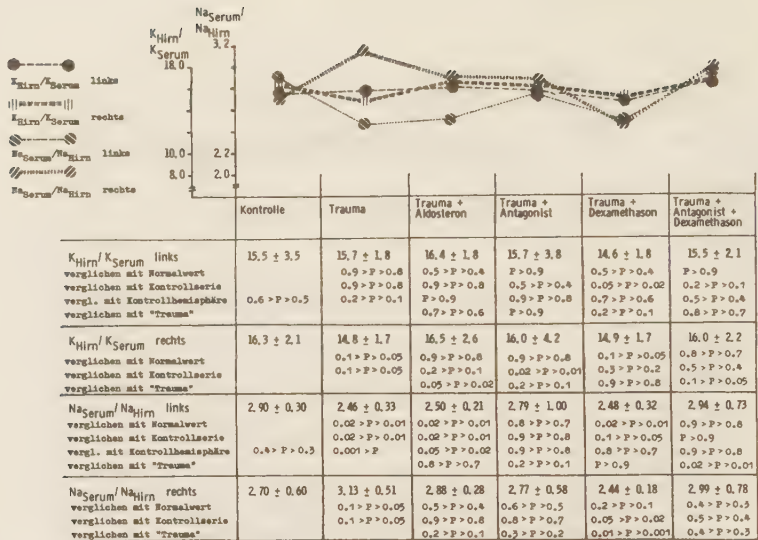
3.4.2. traumatisierte Tiere (s. Tab. 14)

Bei nicht behandelten traumatisierten Tieren sinkt der Konzentrationsgradient für Na in der traumatisierten Hemisphäre sowohl gegenüber dem Normalwert als auch im Vergleich mit der nicht traumatisierten Hemisphäre erheblich ab, da bei normalem Na-Spiegel im Serum die Na-Konzentration im Hirn ansteigt. Der Gradient für K unterscheidet sich nicht von der Norm. Die gleichen Abweichungen finden sich bei traumatisierten Tieren unter Ald.: Der Na-Gradient sinkt wegen des deutlich angehobenen Na-Gehalts des Hirns erheblich ab. - Unter Ald.-Ant. liegen beide Gradienten im Normbereich. - Dagegen fällt der Na-Gradient unter der Behandlung mit Dm. deutlich ab,



Tab. 13 : Konzentrationsgradienten Hirn/Serum für K und Serum/Hirn für Na bei nicht traumatisierten Tieren. (Es wurden die auf das Feuchtgewicht bezogenen Elektrolytkonzentrationen im Hirn verwendet.).

in diesem Fall allerdings hauptsächlich infolge der starken Senkung des Na-Spiegels im Serum. Der K-Gradient liegt im Normbereich, die K-Konzentrationen in Hirn und Serum sind also annähernd in gleichem Verhältnis gestiegen. - Bei traumatisierten Tieren, die mit Ald.-Ant. + Dm. behandelt wurden, unterscheiden sich beide Gradienten nicht wesentlich von den Nor-



Tab. 14 : Konzentrationsgradienten Hirn/Serum für K und Serum/Hirn für Na bei traumatisierten Tieren. (Es wurden die auf das Feuchtgewicht bezogenen Elektrolytkonzentrationen im Hirn verwendet .)

malwerten, der Na-Gradient übersteigt deutlich den der nicht behandelten traumatisierten Tiere. Die K-Konzentration im Hirn ist in gleichem Ausmaß wie im Serum gestiegen, die Na-Konzentration in beiden Kompartimenten gleichermaßen gesunken.

Während bei nicht traumatisierten Tieren sichere Ver-

änderungen der Konzentrationsgradienten für K und Na nicht nachweisbar sind, obwohl unter Ald.-Ant. die Na-Serumkonzentration deutlich gesunken ist und unter Dw. der K-Spiegel im Serum sicher gestiegen ist, lassen sich bei traumatisierten Tieren erhebliche Abweichungen, besonders des Na-Gradienten, erkennen. Da bei unbehandelten Tieren, aber auch bei solchen unter Ald., die Na-Konzentration im Hirn steigt, ohne daß sich der Na-Spiegel im Serum wesentlich ändert, sinkt der Na-Gradient bei diesen Serien deutlich ab. Aber auch unter Dw. liegt der Gradient niedriger als bei normalen Tieren. In diesem Fall beruht die Senkung jedoch nicht auf einer gestiegenen Na-Konzentration im Hirn, sondern darauf, daß die Na-Konzentration im Serum weit unter der Norm liegt. Unter Ald.-Ant. und Ald.-Ant.+ Dw. weichen beide Gradienten nicht wesentlich von der Norm ab.

4. Besprechung der Ergebnisse

Im folgenden sollen die für die Therapie wesentlichen Befunde besprochen werden.

Wie bei klinischen Beobachtungen an Patienten mit schweren Schädel-Hirntraumen ließ sich bei kälte-traumatisierten Ratten eine erhebliche Volumen- und Na-Retention bei relativ vermehrter K-Ausscheidung nachweisen ; dieser Befund zeigt sich auch bei nicht traumatisierten Tieren unter Aldosteron, so daß die Veränderung des Ausscheidungsmusters bei nicht behandelten traumatisierten Tieren auf eine erhöhte mineralocorticoide Aktivität schließen läßt. Verschiebungen der Elektrolytkonzentrationen im Serum ließen sich nicht nachweisen. Dieser Umstand entspricht auch klinischen Ergebnissen, nach denen zwischen den Änderungen der Serumelektrolytkonzentrationen und den Verschiebungen in der Ausscheidung eine gewisse Latenz besteht (7). Ganz eindeutig ist der Anstieg des Wassergehaltes und der Na-Konzentration im Hirn. Da der Na-Gradient bei normalem Na-Spiegel im Serum gesunken ist, muß man annehmen, daß vorwiegend die intrazelluläre Na-Konzentration gestiegen ist. Unerwartet und nicht eindeutig erklärbar ist der K-Verlust in der nicht traumatisierten Kontrollhemisphäre traumatisierter Tiere und der Anstieg des Na-Gradienten in dieser Hemisphäre. Wenn auch der K-Verlust in der trauma-

tisierten Hemisphäre nicht so eindeutig ist wie bei anderen Untersuchungen (26), so ist an der Tatsache doch kein Zweifel, daß bei nicht behandelten traumatisierten Tieren neben einer erhöhten mineralocorticoiden Aktivität eine funktionelle Schranken- bzw. Membrantransportstörung vorliegt.

Es ist interessant, daß die durch das Trauma bedingten Veränderungen in Hirn und Urin durch Aldosteron nicht normalisiert werden, obwohl bei nicht traumatisierten Tieren Aldosteron den Wassergehalt im Hirn senkt. Im Gegensatz dazu fanden andere Untersucher unter Aldosteron fast normale Wasser- und Na-Gehalte im Hirn. Allerdings lagen in diesen Fällen die Versuchsbedingungen insofern anders, als die Tiere mit 0.45 %iger NaCl-Lösung belastet wurden, so daß ein Stimulans für die eigene Aldosteronproduktion, der Volumen- und der Na-Mangel, wegfiel (1,2). Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, daß die nach dem Trauma erhöhte Aldosteronproduktion einen physiologischen Schutzmechanismus gegen das Ödem darstelle (29). Ohne die zusätzliche Belastung der Tiere mit Wasser und Na kann eine wesentliche Beeinflussung der durch das Trauma bedingten Veränderungen nicht er-

reicht werden. Wie der unverändert niedrige Na-Gradient zeigt, wird durch Aldosteron die Membrantransportstörung nicht beseitigt.

Demgegenüber ist der Rückgang von Na- und Wassergehalt im Hirn traumatisierter Tiere, die mit dem Aldosteron-Antagonisten behandelt wurden, eindeutig. Bezüglich des Hirns verhalten sich diese Tiere wie Normaltiere. Die Ausscheidung schießt jedoch weit über, und es kommt zu Änderungen der Elektrolytkonzentrationen im extrazellulären Raum. Während die Wirkung des Antagonisten an der Niere bei traumatisierten und nicht traumatisierten Tieren gleichermaßen deutlich ist und die Veränderungen des Ausscheidungsmusters bei beiden Serien in die gleiche Richtung gehen, läßt sich von der Wirkung des Antagonisten auf das Hirn ähnliches nicht behaupten. Auf das nicht vorgeschädigte Hirn nicht traumatisierter Tiere hat der Antagonist keinen sichtbaren Einfluß. Dagegen verhindert er bei traumatisierten Tieren die Ausprägung wesentlicher Kennzeichen des Ödems, den Anstieg der Na-Konzentration und des Wassergehalts, das Absinken des Na-Gradienten und des K/Na-Quotienten.

Einen erheblichen und in diesem Ausmaß nicht erwar-

teten Einfluß auf Elektrolyt- und Wasserverteilung im Hirn hat Dexamethason. Bei nicht traumatisierten Tieren sinkt der Wassergehalt. Dabei bleiben die Konzentrationsgradienten unverändert, so daß ein direkter Einfluß des Dexamethason auf den Kationen-transport unwahrscheinlich ist. Es wäre dagegen denkbar, daß die Steigerung des K-Gehaltes zusammenhängt mit einer verwehrten Glykogensynthese unter Dexamethason. Bei traumatisierten Tieren bleibt die Ausprägung des Ödems weitgehend aus. Klinische und experimentelle Versuche, das Hirnödem mit Glucocorticoiden zu beeinflussen, werden damit bestätigt (22, 23, 25, 27). Zu klären bleibt dabei jedoch der Wirkungsmechanismus. Die Veränderungen des Ausscheidungsmusters - erhöhte Volumen- und Na-Ausscheidung - lassen an eine Senkung der mineralocorticoiden Aktivität denken. Diese könnte so zustande kommen, daß im Rahmen des Regelkreises Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinde Dexamethason im Sinne eines Rückkopplungseffektes die ACTH-Produktion senkt, die ihrerseits wieder für die Bereitstellung von Aldosteronvorstufen verantwortlich ist (17, 20). Dexamethason hemmt also indirekt die Aldosteronproduktion. Andererseits wird

eine Hemmung der ADH-Produktion und eine direkte Beeinflussung der tubulären Na-Reabsorption durch Dexamethason diskutiert (32). In diesem Zusammenhang nicht sicher deutbar bleiben die Veränderungen der Serumelektrolyte, Anstieg der K-Konzentration und Absinken des Na-Spiegels. Darin eine Folge der gesenkten Aldosteronproduktion zu sehen, scheint angesichts der Ergebnisse bei Tieren unter Aldosteron-Antagonist und der Versuchsdauer nicht berechtigt.

Die Normalisierung fast aller gemessenen Parameter unter der kombinierten Behandlung traumatisierter Tiere mit Aldosteron-Antagonist und Dexamethason ist eindrucksvoll. Lediglich der K-Gehalt des Hirns und die Elektrolytkonzentrationen im Serum weisen Veränderungen auf, die denen entsprechen, die bei Tieren gemessen wurden, die lediglich mit Dexamethason behandelt wurden. Diese Veränderungen tendieren jedoch in die den Konzentrationsänderungen bei nicht behandelten traumatisierten Tieren entgegengesetzte Richtung. Dieser Effekt der kombinierten Behandlung war nicht zu erwarten gewesen, wenn man von der Hypothese ausgeht, daß die Wirkung des Antagonisten in einer schnelleren und stärkeren Steigerung des phy-

siologisch erhöhten Aldosteronspiegels besteht (2, 29). Wäre dem so, dann müßte unter der kombinierten Therapie das Ödem stark ausgeprägt sein, da eine Steigerung der Aldosteroninkretion infolge der Hemmung der ACTH-Produktion und damit ungenügend vorhandenen Aldosteronvorstufen nicht zustande kommen kann, und da zudem das vorhandene Aldosteron durch den Antagonisten blockiert wird. Die Ergebnisse zeigen jedoch einen nahezu gegenteiligen Effekt. Das Hirnödem, einschließlich der Membrantransportstörung im Hirn, und die Zeichen der erhöhten mineralocorticoiden Aktivität an der Niere sind nicht mehr nachweisbar. Man muß daher annehmen, daß der sekundäre Hyperaldosteronismus nach Schädel-Hirntraumen, wohl im Rahmen einer allgemeinen Stoffwechseldysregulation, sehr wohl einen pathogenetischen Faktor zumindest für die Ausprägung des Hirnödems darstellt. Dieser Faktor läßt sich jedenfalls im Experiment offenbar durch die kombinierte Anwendung von Aldosteron-Antagonist und Dexamethason optimal beeinflussen.

Daneben lassen die Ergebnisse jedoch auch erkennen, daß die Elektrolytverteilungsstörung im Hirn nicht die alleinige Ursache für das Hirnödem darstellt. Da

die Veränderungen der auf das Feuchtgewicht bezogenen Elektrolytkonzentrationen im Hirn geringer ausgeprägt sind als die der auf das Trockengewicht bezogenen Konzentrationen, muß man annehmen, daß auch andere osmotisch wirksame Substanzen nicht unerheblich zum Tragen kommen. Diese zu untersuchen, war jedoch nicht Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

5. Zusammenfassung .

Mittels eines Kältetraumas wurde bei Ratten ein Hirn-ödem gesetzt. In Serum, Urin und Hirn wurden die K- und Na-Konzentrationen, in Serum und Urin die Cl-Konzentrationen bestimmt. Es fanden sich klinischen Beobachtungen entsprechende Befunde, die eine erhöhte mineralocorticoide Aktivität an der Niere vermuten ließen. Im Hirn stiegen Na- und Wassergehalt. Die Befunde sprechen dafür, daß vorwiegend die intrazelluläre Na-Konzentration zugenommen hat, so daß als Ursache der Elektrolytverteilungsstörung und damit auch der Ausprägung des Ödems in erster Linie eine Membrantransportstörung in Frage kommt.

Durch Aldosteron ließen sich weder das Ödem noch die Störung des Ausscheidungsmusters entscheidend beeinflussen, obwohl Aldosteron am nicht traumatisierten Hirn den Wassergehalt senkte. Dagegen konnte sowohl mit Aldosteron-Antagonist als auch mit Dexamethason die Ausprägung des Ödems weitgehend verhindert werden. In den beiden Kompartimenten Serum und Urin waren jedoch noch erhebliche Abweichungen von der Norm sichtbar. Es fiel auf, daß der Antagonist am nicht traumatisierten Hirn keine Wirkung hatte, während Dexamethason auch im normalen Hirn die K-Konzentration erhöhte und den Wassergehalt senkte.

Traumatisierte Tiere kamen den Normaltieren am nächsten, wenn sie kombiniert mit Aldosteron-Antagonist und Dexamethason behandelt wurden. Die durch das Trauma ausgelösten Verteilungsstörungen in den untersuchten Kompartimenten Serum, Urin und Hirn waren nicht mehr nachweisbar. Aus diesen Ergebnissen wird geschlossen, daß die posttraumatische Störung der Elektrolyt- und Wasserverteilung bei erhöhter mineralocorticoider Aktivität im Sinne eines pathogenetischen Teilfaktors einen wesentlichen Einfluß auf das geschädigte Hirn und damit auf die Ausprägung des traumati-

schen Hirnödems hat. Zuwindest im Tierexperiment läßt sich diese Störung durch eine Behandlung mit Aldosteron-Antagonist und Dexamethason beheben.

6. Literaturangaben

1. Baethmann, A., Kh.R.Koczoreck, H.J.Reulen, W.Wesemann, H.F.Hofmann, A.Angstworm, W.Brendel :
Die Beeinflussung des traumatischen Hirnödems durch Aldosteron, Aldosteronantagonisten und Dexamethason im Tierexperiment.
In : Postoperative Störungen des Elektrolythaushaltes. Stuttgart 1968.
2. Baethmann, A., W. Brendel, Kh.R. Koczoreck und R. Enzenbach :
Pathophysiologie des traumatischen Hirnödems.
DMW 95.Jg. Nr. 18, 1970, 1020 - 1024.
3. Bakay, L., and I.Hague:
Morphological and chemical studies in cerebral edema. - I. Cold induced edema.
J. Neuropath.Exper.Neurol.,1964, vol.23,p.393.
4. Brendel, W. und H.J.Reulen:
Die Kälteschwellung des Gehirns.
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 308, 903 (1964).
5. Brendel, W. und H.J.Reulen:
Die experimentelle Erforschung des Hirnödems.
In:Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalt in Liquor und Nervensystem. Thieme, Stuttgart 1967.

6. Brendel, W. und H.J. Reulen:
Kationentransport und experimentelles Hirnödem.
In: Transport und Funktion intrazellulärer Elektrolyte. Hrsg.: F. Krück. München-Berlin-Wien 1967.
7. Brilmayer, H. und R.A. Frowein:
Eiweiß- und Elektrolytveränderungen während des akuten Stadiums nach Schädel-Hirnverletzungen und nach Hirnoperationen.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 294, 205 (1960).
8. Elwslie, R.G., Adele T. Mulholland, and R. Shields:
Blocking by spironolactone (SC 9420) of the action of aldosterone upon the intestinal transport of potassium, sodium, and water.
Gut, 1966, 7, 697.
9. Feigin, I.:
Sequence of pathological changes in brain edema.
In: Brain edema. Hrsg.: I. Klatzo. Wien 1967.
10. Gerschenfeld, H.M., F. Wald, J.A. Zadunaisky, and E.D.P. de Robertis:
Function of Astroglia in the water-ion metabolism of the central nervous system. An electron study.
Neurology 1959, 9: 412-425.

11. Hager, H.:
Morphological Compartments in the central nervous system.
In: Brain edema. Hrsg.: I. Klatzo. Wien 1967.
12. van Harreveld, A., and J. P. Schade:
On the Distribution and movement of water and electrolytes in the cerebral cortex.
In: Structure and function of the cerebral cortex. Elsevier, Amsterdam 1960.
13. Hofmann, H. F. und H. J. Reulen:
Untersuchungen über Wasser- und Elektrolytstörungen beim experimentellen traumatischen Hirnödem.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 302, 151-158 (1963).
14. Ishii, Sh., H. Tsuji, K. Ozawa, Y. Kondo, J. P. Evans:
Brain edema, some clinical and experimental correlations.
In : Brain edema. Hrsg.: I. Klatzo, Wien 1967.
15. Klatzo, I., H. Wisniewski, O. Steinwall, E. Streicher:
Dynamics of cold injury edema.
In: Brain edema. Hrsg.: I. Klatzo. Wien 1967.
16. Klatzo, I.:
Neuropathological Aspects of Brain Edema.
J. Neuropath. Exper. Neurol. 26, 1 (1967).

17. Koczoreck, Kh.R.: Physiologie und Pathophysiologie der Aldosteroninkretion.
In: Klinische Anwendung der Aldosteron-Antagonisten. Stuttgart 1962.
18. Koczoreck, Kh.R.:
Pharmakologie der Spirolactone.
In: Klinische Anwendung der Aldosteron-Antagonisten. Stuttgart 1962.
19. Koczoreck, Kh.R., M.v. Bubnoff und G. Riecker:
Über extrarenale Wirkungen von aldosteron-antagonistischen Substanzen.
In: Klinische Anwendung von Aldosteron-Antagonisten. Stuttgart 1962.
20. Krück, F.:
Aldosteron: Regulation, Wirkungsmechanismus und Pharmokodynamik.
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Stuttgart-New York 1968.
21. Krück, F.:
Stressbedingte humorale Reaktionen.
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Stuttgart-New York 1968.
22. Lippert, R.G., H.J. Svien, J.H. Grindlay, N.P. Goldstein, and C.F. Gastineau :

The effect of cortisone on experimental cerebral edema.

J. Neurosurg. 1960,17:583-589.

23. Long, Don M., J.F.Hartmann, L.A.French :

The Response of Experimental Cerebral Edema to Glucosteroid Administration.

J.Neurosurg., 1966, 24: p. 843.

24. Moll, H.:

Kationentransport der Darmpithelien.

In: Transport und Funktion intrazellulärer Elektrolyte. Hrsg.: F.Krück. München-Berlin-Wien 1967.

25. Palleske, H., H.-O.Herrmann und G.Krewer:

Verlaufsuntersuchungen über Veränderungen des Elektrolyt- und Wassergehaltes des Gehirns im experimentellen Hirnödem und deren therapeutische Beeinflußbarkeit durch Dexamethason.

Zbl. Neurochir., Bd.31 (1970), Heft 1/2, S.31.

26. Pappius, H.M.:

Biochemical studies on experimental Brain edema.

In : Brain edema. Hrsg.: I.Klatzo. Wien 1967.

27. Rasmussen, T., and D.R.Gulati:

Cortisone in the treatment of postoperative cerebral edema. J.Neurosurg., 1962, 19: 535-544.

28. Reulen, H.J. und W. Brendel:
Das intrazelluläre Ödem der grauen Substanz.
In: Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basenhaus-
halt in Liquor und Nervensystem. Thieme, Stuttgart
1967.
29. Reulen, H.J., M. Samii, Kh. R. Koczorek, K. Schirmer:
Diuretics in cerebral diseases.
In: Thürau, K. H. Jahrweiser (Hrsg.): Renal Trans-
port and Diuretics. Berlin-Heidelberg-New York
1969, p. 469.
30. Reulen, H.J., F. Medrihradsky, R. Enzenbach, F. Marguth,
and W. Brendel:
Electrolytes, Fluids, and Energy Metabolism in
Human Cerebral Edema.
Arch. Neurol., Vol. 21, 1969, 517-525.
31. Senft, G.:
Membrantransport und Pharmaka.
In: Transport und Funktion intrazellulärer Elek-
trolyte. Hrsg.: F. Krück. München-Berlin-Wien 1967.
32. Shenkin, H.A., and P. Gutterman:
The Analysis of Body Water Compartments in Post-
operative Craniotomy Patients. Part 3: The Effects
of Dexamethasone.
J. Neurosurg., Vol. 31, 1969, 400-407.

33. Eiichi Tani, Toshio Ametani, and Hajime Handa:
Sodium Localization in the Adult Brain. II.Tri-
ethyltin Intoxication and Cerebral Edema Produced
by Epidural Compression.
Acta Neuropath. (Berl.) 14,151-160 (1969).
34. Vander,A.J.:
Effect of Catecholamins and the Renal Nerves on
Renin Secretion in Anaesthetized Dogs.
Amer.Journal of Physiology, 209. 1965.
35. Wechsler,W., E.Riverson, J.M.Schröder,P.Kleihues,
J.F.Palmeiro, K.A.Hossmann:
Electron Microscopic Observations on Different Mo-
dels of Acute Experimental Brain Edema.
In: Brain edema. Hrsg.: I.Klatzo. Wien 1967.
36. Wesemann,W. und I.Rohde:
Elektrolytstörungen und Säure-Basen-Gleichgewichts-
verschiebungen bei neurochirurgischen Patienten.
In: Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basenhaus-
halt in Liquor und Nervensystem.Thieme, Stuttgart
1967.
37. Wesemann,W. und H.W.Pia:
Aldadiene-Kalium in der Neurochirurgie.
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und
Wasserhaushaltes.Stuttgart 1968.

38. Wesemann,W., H.Eggert,H.Kirschstein:

Zur Pathogenese des Hirnödems (Elektronenmikroskopische Befunde).

Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde (im Druck)

39. Zülch,K.J.:

Neuropathological Aspects and Histological Criteria of Brain Edema and Brain Swelling.

In : Brain edema. Hrg.: I.Klatzo,Wien 1967.

Herrn Professor Dr. H. W. Pia und Herrn
Dr. W. Wesemann danke ich für die Über-
lassung des Themas und ihre kritische
Hilfe in Fragen der Methodik und Be-
urteilung.

7. Lebenslauf

Am 4. September 1944 wurde ich als erstes Kind des Verlagsangestellten Dr. Helmuth Eggert und seiner Ehefrau Dr. Annemarie Eggert, geb. Enderling, in Mühlhausen/Thür. geboren.

1951/52 besuchte ich die Volksschule in Erfurt, 1952/53 in Duisburg und 1954/55 in Kassel. Von 1955 bis zum Abitur war ich Schüler des humanistischen Friedrichsgymnasiums in Kassel.

Im Sommersemester 1964 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Justus Liebig-Universität in Gießen und legte 1965 die naturwissenschaftliche und 1966 die ärztliche Vorprüfung ab. Auch die klinischen Semester absolvierte ich in Gießen und bestand dort am 21. Juli 1970 die ärztliche Prüfung.

Seit 11. 7. 1969 bin ich mit der Lehrerin Sigrun Eggert, geb. Marder, verheiratet.

Ich setzte die Ausbildung als Medizinalassistent zunächst an der Neurochirurgischen, dann an der Chirurgischen Universitätsklinik in Gießen fort.

